

Informes Anticipando

EPIGENÓMICA





Informe Anticipando coordinado por:

Manel Esteller
Director del Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. Profesor de Investigación ICREA. Catedrático de Genética de la Facultad de Medicina de la Universitat de Barcelona.



Expertos colaboradores:

Ángel Barco
Director del Instituto de Neurociencias (IN-UMH-CSIC). Profesor de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Laboratorio de "Mecanismos Transcripcionales y Epigenéticos de la Plasticidad Neuronal y Neuropatologías".

Mario Fernández Fraga
Profesor de Investigación del CSIC y Profesor Asociado de la Universidad de Oviedo. Subdirector Científico y Coordinador del Área de Cáncer del Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Director del Laboratorio de Epigenética del Cáncer y Nanomedicina del Centro de Investigación en Nanomateriales y Nanotecnología (CINN-CSIC, IUOPA, ISPA y CIBERER-ISCIII).

Jorge Ferrer
Coordinador del Programa Transversal de Genómica Médica y líder del Grupo de Regulación del genoma y diabetes del Centro para la Regulación Genómica (CRG). Profesor de Genética y Genómica en Imperial College de Londres.



Comité Asesor del Observatorio de Tendencias de la Medicina del Futuro:

Joaquín Arenas
Director del Instituto de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre (i+12).

Ángel Carracedo
Director de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica (Servicio Gallego de Salud) y Coordinador del Grupo de Medicina Genómica de la Universidad de Santiago de Compostela (CIBERER).

Pablo Lapunzina
Jefe de grupo de investigación del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del IdiPaz y Director científico del CIBERER.

Fernando Martín-Sánchez
Profesor de Investigación en Salud Digital. Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III.

Nº de depósito legal: M-30965-2021

ISBN edición online: 978-84-09-35180-0

www.institutoroche.es

Con la colaboración de Ascendo Sanidad&Farma.

Contenidos





PRESENTACIÓN

Los Informes Anticipando, elaborados en el marco del Observatorio de Tendencias de la Medicina del Futuro impulsado por la Fundación Instituto Roche, surgen con el objetivo de contribuir a la generación y puesta en común de los avances en áreas de conocimiento incipiente relacionadas con la Medicina Personalizada de Precisión y que formarán parte de la Medicina del Futuro.

El Observatorio cuenta con un Comité Asesor de expertos formado por el Dr. Ángel Carracedo, el Dr. Joaquín Arenas, el Dr. Pablo Lapunzina y el Dr. Fernando Martín-Sánchez. Entre sus funciones se incluye la selección de las temáticas que abordan estos informes, la identificación de expertos y la validación de los contenidos.

Este informe que versa sobre la Epigenómica está coordinado por el Dr. Manel Esteller y en su elaboración han participado como expertos el Prof. Ángel Barco, el Prof. Mario Fernández Fraga y el Dr. Jorge Ferrer.

El Dr. Manel Esteller, se graduó en Medicina por la Universidad de Barcelona, donde obtuvo también su Doctorado especializado en Genética Molecular del Carcinoma del Endometrio. Fue investigador invitado en la Escuela de Ciencias Biológicas y Médicas de la Universidad de St. Andrews, (Escocia, Reino Unido), donde centró su investigación en el estudio de la genética molecular del cáncer de mama hereditario. De 1997 a 2001, el Dr. Esteller fue investigador posdoctoral e investigador asociado en la Escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins (Baltimore, EEUU) donde estudió la metilación del ADN y su relación con el cáncer en humanos. Sus resultados han sido decisivos para establecer que la hipermetilación de los genes supresores de tumores es un sello característico de los tumores humanos. Desde octubre del 2001 a septiembre del 2008, lideró el Laboratorio de Epigenética del Cáncer del CNIO y desde octubre del 2008 hasta mayo 2019, fue director del Programa de Epigenética y Biología del Cáncer del Instituto de Investigaciones Biomédicas de Bellvitge (IDIBELL) en Barcelona. Actualmente, es director del Instituto de Investigación Josep Carreras (IJC) y es Catedrático de Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona y Profesor de Investigación del ICREA.

El Prof. Ángel Barco, licenciado y doctor en Ciencias Biológicas por la Universidad Autónoma de Madrid, es profesor de investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) en el Instituto de Neurociencias (IN-UMH-CSIC), que actualmente dirige. Inició su carrera científica en neurociencias en el grupo del premio Nobel Prof. Eric Kandel trabajando en los mecanismos moleculares del aprendizaje y la memoria, donde realizó estudios pioneros en la emergente área de la neuroepigenética. En 2004 se trasladó al IN-CSIC-UMH de Alicante, donde su equipo investiga el papel de la expresión génica impulsada por la actividad en la plasticidad neuronal, la discapacidad intelectual, el aprendizaje y la memoria. Su grupo ha realizado importantes contribuciones a la comprensión de la relación entre las marcas epigenéticas en la cromatina y la plasticidad neuronal, tanto en contextos fisiológicos como patológicos. El laboratorio tiene una destacada presencia internacional y colabora con numerosos grupos de investigación en España y en el extranjero. El Dr. Barco ha organizado diversos cursos y reuniones científicas en el campo de la neuroepigenética. Ha sido presidente de la European Molecular and Cellular Cognition Society (EMCCS), miembro del consejo de gobierno de la Federación de Sociedades Europeas de Neurociencia (FENS) y de otros consejos científicos, y director del Departamento de Neurobiología y Neuropatología Molecular del IN-CSIC-UMH, antes de acceder a la dirección de ese mismo centro.

El Prof. Mario Fernández Fraga es licenciado en Biología por la Universidad Complutense de Madrid, y en Bioquímica por la Universidad de Oviedo, donde obtuvo su Doctorado cum laude, por su trabajo sobre epigenética del desarrollo. Actualmente, es subdirector científico del Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA) y Profesor de Investigación del CSIC con adscripción al Centro de Investigación en Nanomateriales y Nanotecnología (CINN). Su trabajo orientado a la práctica asistencial en el campo de la epigenómica, se centra en la utilización de técnicas de inteligencia artificial para la identificación de biomarcadores epigenómicos en muestras obtenidas mediante punciones con agujas finas, que reduzcan el número de cirugías innecesarias en pacientes con posibles tumores de tiroides; en la identificación de nuevas dianas terapéuticas en cáncer colorrectal mediante cribados funcionales utilizando técnicas de edición epigenética; y en el descubrimiento de nuevos biomarcadores epigenómicos en tumores de vejiga y cáncer colorrectal mediante cribado masivo utilizando técnicas de espectrometría de masas. Es, además, editor y revisor de varias publicaciones científicas internacionales, miembro de varias sociedades científicas, revisor habitual para agencias de evaluación nacionales e internaciones, y miembro de varios comités científicos tanto nacionales como internacionales.

El Dr. Jorge Ferrer, es catedrático de Genética y Medicina, Coordinador del Programa Transversal de Genómica Médica y líder del Grupo de Regulación del genoma y diabetes del Centro para la Regulación Genómica (CRG). Se licenció en Medicina y se formó en Endocrinología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona. Posteriormente se formó en genética y regulación transcripcional en la Universidad de Washington y la Universidad de Harvard antes de regresar al Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer, Barcelona, y al CIBERDEM. Luego se trasladó al Imperial College de Londres, donde estableció un laboratorio con sede en el Centro Imperial de Medicina Traslacional y Experimental. Fue jefe de la Sección de Epigenómica y Enfermedades, jefe de Genética y Genómica en el Centro de Investigación Biomédica Imperial del NIHR e investigador senior de Wellcome Trust. Desde 2018 es jefe de grupo en el Centro de Regulación Genómica (CRG) de Barcelona y mantiene la posición de profesor de Genética y Genómica en Imperial College. La línea de investigación del profesor Ferrer está dirigida a comprender la regulación del genoma de las células beta pancreáticas y sus implicaciones para la diabetes humana. Su equipo ha combinado sistemas de modelos genéticos y genómica avanzada para abordar cuestiones clave en la biología, regeneración y enfermedad de las células beta humanas.



RESUMEN EJECUTIVO

La epigenómica es la ciencia que estudia el conjunto de marcas epigenéticas, es decir, aquellas modificaciones químicas que se producen en el entorno de la molécula de ADN, sin modificar su secuencia, y que regulan la expresión génica.

Es ampliamente conocido que las alteraciones genéticas no son la causa exclusiva de las enfermedades, sino que, en la mayoría de los casos, las enfermedades son complejas y/o están altamente condicionadas por factores ambientales. Algunos de estos casos pueden ser explicados a través de mecanismos epigenómicos. De hecho, en los últimos años ha sido posible correlacionar los hallazgos epigenéticos con el desarrollo de ciertas patologías o con su progresión. Esto pone de manifiesto el gran potencial de esta ciencia ómica en diferentes campos, como en investigación para la interpretación de hallazgos genéticos, la identificación de biomarcadores o el desarrollo de lo que se conoce como "epifármacos".

Profundizar en el conocimiento sobre la capacidad de influir la síntesis de una proteínas u otras y el hecho de que está determinada no solo por factores intrínsecos (su genoma y predisposición genética) sino también por factores extrínsecos y ambientales, está estrechamente ligado al desarrollo de aproximaciones que permitirán de manera precisa identificar, analizar e interpretar el epigenoma y que posicionarán a la epigenómica como una rama de conocimiento con un gran potencial para contribuir a que la Medicina del Futuro sea más personalizada y precisa.

Si bien, la oncología es el campo en el que se han producido más avances, se ha demostrado que el epigenoma juega un papel fundamental en el desarrollo de diferentes patologías, como enfermedades cardiovasculares o neurodegenerativas, entre otras.

La epigenómica, al tratarse de un área de conocimiento en desarrollo, debe enfrentarse a una serie de retos para su traslación a la práctica clínica. Algunos ejemplos de estas limitaciones y barreras son la elevada complejidad de este nuevo código de información, la necesidad del avance de las tecnologías para su estudio o la dificultad a la hora de validar la relevancia clínica de los hallazgos acontecidos en este campo.

Sin embargo, las perspectivas en cuanto a las posibilidades que ofrece son esperanzadoras y ya es posible vislumbrar un futuro en el que se desarrollen nuevas aplicaciones gracias a la combinación de esta ómica con, por ejemplo, las terapias avanzadas para el desarrollo de técnicas de edición del epigenoma, que permitan individualizar estrategias terapéuticas.

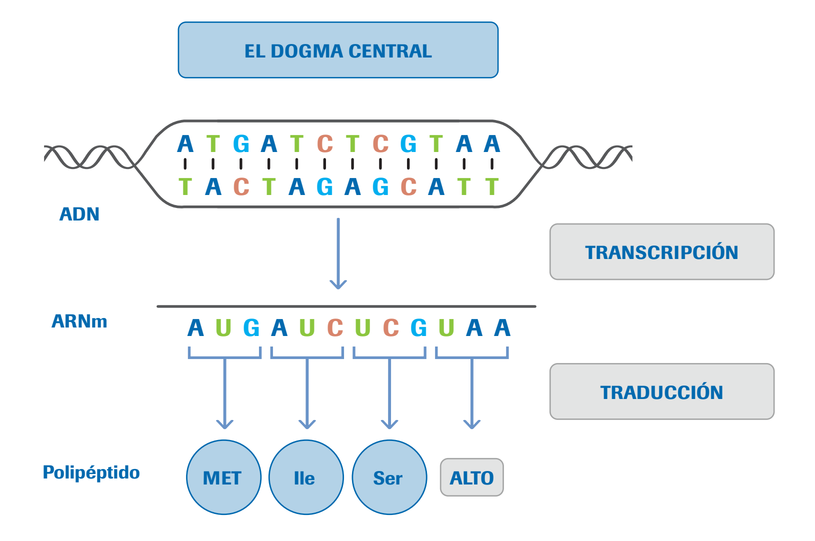




INTRODUCCIÓN

El ADN contiene, en forma de genes, la información necesaria para producir todas las proteínas de todos los tipos celulares mediante un proceso denominado "expresión génica". Este proceso, descrito por Crick en 1970 como dogma central de la biología molecular,[1] consiste en que la secuencia de ADN, por un proceso de transcripción, sirve de molde para generar una molécula de ARN mensajero (ARNm), cuya secuencia codifica para una proteína que se produce mediante un proceso denominado traducción.

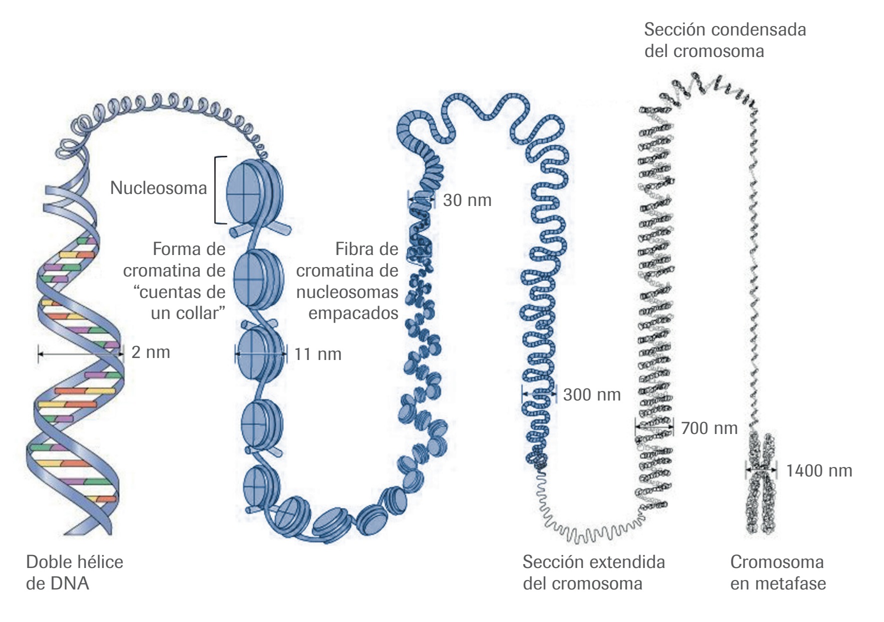
Figura 1. Dogma central de la biología molecular.



Durante la expresión génica, la información contenida en el ADN se transforma en un ARN para dar lugar a las proteínas. En la transcripción, la secuencia de ADN de un gen se copia para obtener una molécula de ARNm. Posteriormente, en la traducción, la secuencia de ARNm especifica la secuencia de aminoácidos de un polipéptido de aminoácidos, que dará lugar a las proteínas.

A pesar de que todas las células de un organismo tienen, en principio, la misma información genética, no todas las células expresan los mismos genes, ni producen las mismas proteínas y, por lo tanto, no presentan las mismas funciones. Esto se consigue principalmente a través de modificaciones en la estructura de la cromatina, la estructura tridimensional altamente organizada y compleja en la que se presenta el genoma empaquetado dentro del núcleo de las células.[2]

Figura 2. Empaquetamiento de cromatina.



Esquema que muestra el empaquetamiento del ADN para formar la cromatina que conforma los cromosomas. Adaptado de (3).

El genoma humano está compuesto por más de 3 mil millones de pares de bases por lo que, si se dispusiera de manera extendida la doble hélice de ADN, tendría una longitud de 1 metro. Teniendo en cuenta que las células somáticas presentan 2 copias del genoma, es necesario que el núcleo, de unos 5 µm de diámetro, contenga en su interior 2 metros de secuencia genética, por lo que el ADN debe adoptar un alto grado de empaquetamiento para poder alojarse dentro del núcleo. Para ello, el ADN se combina con proteínas, generalmente histonas, formando los nucleosomas que constituyen las unidades estructurales de la cromatina. Estos nucleosomas están constituidos por 4 pares de histonas (un octámero de H2A, H2B, H3 y H4) rodeadas por una secuencia de ADN de 147 pares de bases. Los nucleosomas se van plegando hasta formar primero la estructura en forma de collar de cuentas, después la estructura de 30 nm y la fibra de 300 nm, que se pliegan sobre sí mismas en fibras de cromatina que se condensan para dar lugar a los cromosomas durante la fase de mitosis o división celular.[3]

A su vez, la cromatina puede presentarse dentro del núcleo de las células con un mayor o menor grado de condensación o compactación. El sentido biológico de estas diferencias de condensación es que cuanto más compacto se encuentre el genoma, menos accesibles están los genes a la maquinaria de transcripción y, por lo tanto, el nivel de expresión génica será menor. Así, es posible diferenciar entre la heterocromatina, con un mayor grado de compactación y transcripcionalmente menos activa; y la eucromatina, menos compactada y con un nivel elevado de expresión génica.

Es importante señalar que las modificaciones de la cromatina que afectan tanto al ADN como a las histonas son un proceso dinámico que contribuye a modificar la expresión de la información genética sin alterar la información genética en sí. El resultado de estos mecanismos se conoce como el "epigenoma".[2]

EPIGENÉTICA Y EPIGENÓMICA

La epigenética es el estudio de las modificaciones químicas que ocurren en el entorno de la molécula



de ADN que son heredables, pero que no suponen un cambio en la secuencia del ADN, y que juegan un papel fundamental en la regulación de la estructura de la cromatina y, por lo tanto, en la regulación de la expresión genética. La epigenómica es el estudio del conjunto de todas las modificaciones epigenéticas que se producen a lo largo del genoma de un individuo.[4]

El concepto de la epigenética surgió en el contexto de la biología del desarrollo, donde se vio que estas modificaciones epigenéticas, que incluyen modificaciones covalentes[a] del ADN y de las histonas, constituyen un código de información[5] que se transmite de las células madre a las hijas y que establece qué genes se expresan y cuáles no, determinando el linaje celular. Por ejemplo, en el páncreas, existen células productoras de insulina y células productoras de glucagón, hormonas con acciones muy diferentes. Esta diferencia funcional se debe a la presencia de modificaciones químicas que permiten la activación/inhibición de genes que determinan la función celular. Así, en las células productoras de insulina se observa un patrón epigenético distinto del de las células productoras de glucagón. Además, los cambios epigenéticos se pueden producir como respuesta a estímulos o agentes externos, como pueden ser la presencia de nutrientes, el estrés o contaminantes ambientales, por lo que los factores a los que se está expuesto no solo afectan a un individuo, sino que también afectan a su descendencia. Esto pone de manifiesto la relevancia del estudio de la epigenética y la epigenómica, disciplinas transversales que permitirán comprender lo que sucede en un organismo en condiciones fisiológicas y patológicas.

Además, las variantes epigenéticas tienen un papel fundamental tanto durante el desarrollo ontogénico[b] como durante la etapa adulta de un organismo y, cuando los mecanismos que introducen modificaciones epigenéticas (en adelante, mecanismos epigenéticos) fallan, nos encontramos ante un escenario de enfermedad o patología. Por lo tanto, la relevancia del estudio de la epigenómica es, por un lado, su potencial para la identificación de marcadores que sirvan como herramientas de predicción de riesgo de enfermedades, de diagnóstico o de pronóstico, o para la predicción de la respuesta a terapias así como para la monitorización de intervenciones de estilo de vida.[4] Además, por otro lado, resulta de interés el desarrollo de terapias que modifican estos mecanismos epigenéticos y la posibilidad de contribuir a la interpretación de hallazgos genéticos.

MECANISMOS Y TIPOS DE MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS

Existe una gran variedad de modificaciones epigenéticas que son cruciales para la regulación del estado de la cromatina que se pueden clasificar en:

- **Modificaciones del ADN.** La primera que se definió y sobre la que más se ha investigado es la metilación del ADN en citosinas, generalmente de lo que se conoce como islas CpG[c], que suele estar asociada a represión de la expresión. Por ejemplo, volviendo al ejemplo de las células pancreáticas, los genes del glucagón están metilados en las células productoras de insulina para evitar que lo expresen. Así, el hecho de que una parte del genoma esté metilado en mayor o menor medida puede ofrecer mucha información. Además, se ha visto que la metilación también se puede dar en otros nucleótidos del ADN y hay otras modificaciones, como la hidroximetilación, pero para las que su sentido biológico es menos conocido.
- **Modificaciones de las histonas.** Se trata de modificaciones covalentes que actúan de forma coordinada con la metilación del ADN regulando la compactación de la cromatina y, por lo tanto, regulando la actividad transcripcional, pudiendo en este caso activar o silenciar la expresión de genes. Estas modificaciones pueden ser de diferente naturaleza, como acetilaciones, metilaciones o fosforilaciones (adición de un grupo acetilo, metilo o fosforilo, respectivamente); que a su vez pueden variar en cuanto a su número (siendo mono-, di-, tri-, etc.) y en cuanto a la localización en que se producen dentro de la propia histona. De hecho, se han descrito más de 100 tipos de modificaciones covalentes diferentes de la cromatina[2] y, gracias al avance en las técnicas de estudio del epigenoma, cada vez se descubren más.
- **Modificaciones que afectan a la estructura de la cromatina**. Estas modificaciones afectan a la manera en la que el material genético se pliega en el núcleo, lo que afecta a la forma en

[a]Una modificación covalente en el contexto de la epigenética consiste en la adición, mediante una unión covalente, de un grupo químico a los nucleótidos de la cadena de ADN o de la cadena lateral de alguno de los aminoácidos de las histonas. [b]La ontogenia describe el proceso de desarrollo que se da desde la formación del zigoto hasta la etapa adulta del organismo. [c]Isla CpG hace referencia a regiones de unos 500 pares de bases con un elevado número de repeticiones del dinucleótido citosina-guanina que se encuentran principalmente en los exones y en el inicio de la transcripción de los genes.

que se están expresando los genes. Estas interacciones pueden ser de rango largo o de rango corto (entre regiones lejanas o cercanas en la secuencia de ADN).

Por otro lado, aunque no existen discrepancias a la hora de clasificarlo como modificaciones epigenéticas ya que no se trata de un mecanismo químico, cabe señalar que existen ARNs no codificantes con capacidad de regular la compactación de la cromatina y, por tanto, de la expresión génica.

TÉCNICAS Y TECNOLOGÍAS PARA SU ESTUDIO

El avance en el desarrollo de técnicas y tecnologías que permiten el estudio de las modificaciones epigenéticas ha sido notable en los últimos años y ha contribuido al conocimiento sobre el epigenoma. En este punto es posible distinguir entre las técnicas que permiten estudiar procesos o marcas epigenéticas en regiones específicas del ADN, y las técnicas o tecnologías para medir cambios o marcas epigenéticas a nivel global:

- Técnicas o tecnologías para medir cambios o marcas epigenéticas en regiones específicas del ADN:
  - MSP (Methylation Specific PCR) para el estudio de la metilación del ADN en una región concreta.
  - Técnica de reducción por bisulfito del ADN o Pirosecuenciación de ADN modificado con bisulfito sódico. Estas técnicas fueron las más empleadas para estudiar la metilación del ADN, hasta que surgieron las técnicas de secuenciación de nueva generación y permitieron el desarrollo de otro bloque de técnicas que permiten estudiar marcas epigenéticas a nivel del genoma completo.
- Técnicas o tecnologías para medir cambios o marcas epigenéticas a nivel global:
  - Técnicas de secuenciación masiva. En los últimos años ha habido una revolución en el avance de estas técnicas con el desarrollo de las técnicas *next generation sequencing* que han facilitado enormemente la obtención de información sobre la secuencia completa de los ácidos nucleicos. Un ejemplo es la Secuenciación de bisulfito de genoma completo que permite estudiar la metilación del genoma.
  - Técnicas de inmunoprecipitación de la cromatina acopladas a secuenciación de ácidos nucleicos (ChiP-seq): permiten estudiar a nivel de genoma completo las modificaciones de las histonas que se detectan mediante el uso de anticuerpos produciéndose un *cross-linking* (unión covalente) entre las proteínas modificadas y el ADN lo que permite aislar estas proteínas modificadas. Una vez aisladas, se separa el ADN y se secuencia, de manera que se consigue mapear estas modificaciones. Se obtienen perfiles epigenómicos de regiones del genoma que se encuentren enriquecidos en estas modificaciones.
  - Hi-C *sequencing*. Es una técnica para el estudio de los cambios estructurales en la cromatina que permite identificar zonas del ADN que están interaccionando entre sí.
  - Técnicas dirigidas a identificar zonas de la cromatina que están más accesibles o menos accesibles, como por ejemplo el ensayo de cromatina accesible por transposasa con secuenciación (ATAC-Seq, por sus siglas en inglés).

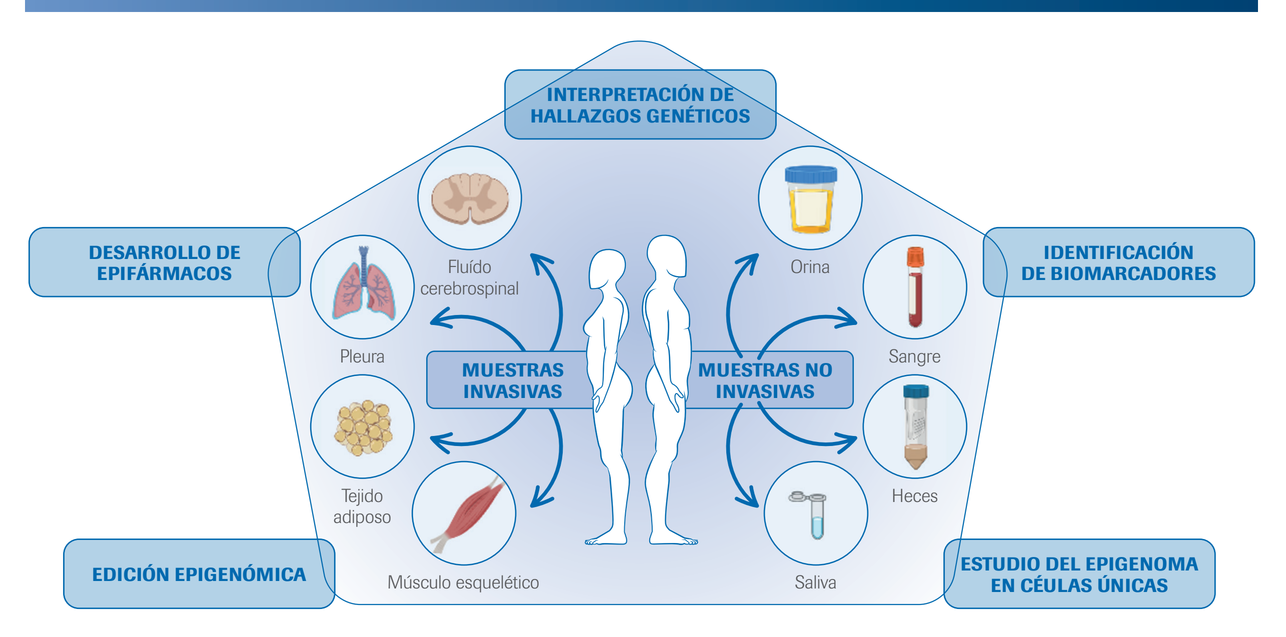
Un aspecto a tener en cuenta a la hora de estudiar las marcas epigenéticas o epigenómicas de las células es la muestra empleada. Hasta el momento, se han aplicado las técnicas mencionadas sobre grupos de células o fragmentos de tejidos. Esto es relevante porque, si bien en el campo de la genética el código genético es igual en la mayor parte de las células del organismo, el epigenoma es diferente en todas las células o tipos celulares, por lo que, se está trabajando en el desarrollo de algoritmos matemáticos que permitan estimar las proporciones de poblaciones celulares en la muestra; o mediante el análisis de células individuales, lo que ha supuesto un gran avance en este campo.



APLICACIONES DE LA EPIGENÓMICA

La genómica ha contribuido, en gran medida, a elucidar los mecanismos moleculares que dan lugar al desarrollo de muchas patologías, constituyendo hasta el momento la herramienta más prometedora de la Medicina Personalizada de Precisión (para más información, ver Informe Anticipando sobre "Ciencias Ómicas"). Sin embargo, se ha observado que los hallazgos genéticos, no son suficientes para explicar los fenotipos de enfermedades complejas o de aquellas que se ven altamente influenciadas por factores ambientales, que sí pueden ser explicados por la epigenómica. Los esfuerzos que se han realizado en los últimos años para correlacionar los hallazgos epigenéticos con la presencia de patologías o con su progresión están poniendo de manifiesto el gran potencial de esta ciencia ómica para la interpretación de hallazgos genéticos, la identificación de biomarcadores o el desarrollo de lo que se conoce como "epifármacos". Además, nuevos descubrimientos y avances tecnológicos permitirán en el futuro, por un lado, ahondar en los conocimientos del epigenoma gracias a las técnicas de célula única, y por otro lado, combinar la epigenómica con estrategias de terapias avanzadas, como la edición génica, para dar lugar a las prometedoras técnicas de edición epigenómica.

Figura 3. Aplicaciones de la epigenética actuales y futuras.



La epigenómica es una ciencia emergente y aún en desarrollo que presenta un gran potencial para aplicarse en la interpretación de hallazgos genéticos, la identificación de biomarcadores, el desarrollo de epifármacos o, en un futuro, para el estudio del epigenoma en células únicas o la edición epigenómica. Para estas aplicaciones, es posible obtener muestras mediante procedimientos invasivos, pero también no invasivos, lo que supone una ventaja para su traslación a la práctica clínica.

ESTADO ACTUAL DE LA EPIGENÓMICA

Actualmente, muchas de las potenciales aplicaciones del conocimiento derivado del estudio de la epigenómica se encuentran en fase de investigación y desarrollo, siendo la oncología el único campo en el que la traslación a la práctica clínica de la epigenómica es una realidad. Sin embargo, a continuación, se hace también mención de algunos ejemplos de patologías en las que tanto la identificación de biomarcadores epigenéticos y epigenómicos, como el desarrollo de epifármacos están muy avanzados y su implantación en la práctica clínica se prevé cercana en el tiempo, abriendo las puertas a la personalización de la medicina. A continuación, se detallan las tres líneas en las que se está centrando actualmente el desarrollo de la epigenómica:

- **Interpretación de hallazgos genéticos.** Se están realizando grandes avances en el estudio y el análisis de la información sobre las modificaciones epigenéticas y epigenómicas que contribuyen a comprender los mecanismos moleculares de diversas patologías, sobre todo de enfermedades complejas o poligénicas[d]. Años de investigación han puesto de manifiesto el complejo escenario en el que el epigenoma juega un relevante papel en la regulación de la expresión génica y, por lo tanto, en diversos procesos, tanto patológicos como fisiológicos, como el desarrollo, la plasticidad celular o el envejecimiento. Un ejemplo de cómo la epigenómica ayuda a contextualizar la información genética es su aplicación en el desarrollo de herramientas de predicción de enfermedades poligénicas, como los *Polygenic Risk Scores* o PRS. Estos PRS analizan miles de variantes genéticas a las que se les asigna una puntuación sobre su capacidad de predecir el riesgo de desarrollar diferentes enfermedades. El estudio de la información epigenética o epigenómica permitiría establecer la contribución de diferentes variantes genéticas al desarrollo de una patología o identificar los distintos mecanismos por los que una variante contribuye al desarrollo de una enfermedad. En un futuro, la aplicación de estos PRS en la práctica clínica facilitará la estratificación de patologías y el establecimiento de estrategias terapéuticas más precisas, fomentando la Medicina Personalizada de Precisión.
- **Identificación de biomarcadores epigenéticos y epigenómicos.** Una aplicación de la epigenómica es la identificación de biomarcadores de enfermedad, que pueden ser de pronóstico, de diagnóstico o de respuesta a fármacos. Desde el punto de vista de la epigenómica, los biomarcadores epigenéticos son marcas epigenéticas en regiones concretas del ADN o en genes candidatos, mientras que los biomarcadores epigenómicos son biomarcadores más complejos formados por un grupo o un conjunto de marcas epigenéticas.
- **Desarrollo de fármacos epigenéticos o epifármacos.** Los epifármacos son pequeñas moléculas inhibidoras cuya diana es o bien el epigenoma o bien las enzimas encargadas de introducir las modificaciones epigenéticas, por lo que pueden clasificarse como inhibidores de metiltransferasas de ADN (DNMTi, por sus siglas en inglés), inhibidores de acetiltransferasas de histonas (HATi, por sus siglas en inglés), inhibidores de metiltransferasas de histonas (HMTi, por sus siglas en inglés), inhibidores de desmetilasas de histonas (HDMi, por sus siglas en inglés), inhibidores de desacetilasas de histonas (HDACi, por sus siglas en inglés) o inhibidores de dominios de bromo[e].[4] El desarrollo de estos fármacos está siendo ampliamente investigado ya que son una herramienta con un gran potencial sobre todo en patologías como el cáncer ya que, a diferencia de las enfermedades causadas por alteraciones genéticas, las alteraciones epigenéticas o epigenómicas pueden ser abordadas regulando las enzimas mencionadas.

ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS

Existen diferentes mecanismos por los que una célula pre-cancerosa evoluciona hasta una célula maligna y que constituyen las señas de identidad (o *hallmarks*) de las células tumorales. Se ha visto que, en alguno de ellos, como la regulación de genes asociados a tumores[f] (de proliferación, de resistencia a la apoptosis, de evasión del

[d]Las enfermedades poligénicas son patologías que están causadas por la acción combinada de más de un gen e influenciadas por factores ambientales. [e]El bromodominio es una estructura que presentan algunas proteínas que permite reconocer histonas acetiladas en lisina (una señal de activación transcripcional), y recluta al factor de elongación transcripcional (P-TEFb) promoviendo la actividad transcripcional y la remodelación de la cromatina. [f]Los genes asociados a tumores u oncogenes son aquellos que participan en el ciclo celular celular y que, tras sufrir mutaciones que alteran su función normal, inducen una multiplicación excesiva de las células.



sistema inmune, etc.) o la inestabilidad genómica, las modificaciones epigenéticas juegan un papel relevante. Es por esto que, a lo largo de los últimos años, las modificaciones epigenéticas relacionadas con cáncer han sido estudiadas como posibles biomarcadores de diagnóstico o de respuesta al tratamiento.[4]

El ejemplo más estudiado es la metilación del ADN en islas CpG.[5] Se ha visto que en cáncer este patrón a nivel genómico está alterado, con una pérdida epigenómica generalizada de metilaciones en CpG (lo que produce inestabilidad cromosómica) y un aumento local en genes concretos, como en los genes supresores de tumores[g], silenciándolos.

Esta alteración del perfil de metilación se ha empleado para clasificar subtipos de cáncer gástrico, cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés), tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) o carcinoma de células escamosas. De hecho, la hipermetilación de genes en el CRC se puede emplear como test de cribado para la detección temprana de este cáncer. Sin embargo, las técnicas de detección de estas alteraciones son menos específicas y con un coste mayor que las tradicionales, por lo que su uso no se ha instaurado en la práctica clínica.

Por otro lado, es posible emplear las marcas epigenéticas como biomarcadores de predicción de la respuesta al tratamiento oncológico. Tal es el caso de la hipermetilación del gen de la metilguanina-ADN metil-transferasa (MGMT), que se ha relacionado con una mejor respuesta de los pacientes con glioblastoma al tratamiento con agentes alquilantes[h].[6]

Otra aplicación reciente de la epigenómica en el área de la oncología es el uso del perfil epigenómico de las células para identificar el origen de tumores metastásicos de procedencia desconocida. Esta herramienta se basa en el papel de la epigenómica en la definición del tipo celular, y asocia las marcas epigenéticas de metilación del ADN con el origen,[7] lo que permite establecer una estrategia terapéutica más precisa.

Además, dado que las alteraciones del perfil de metilación del ADN están presentes en numerosas enfermedades oncológicas, se han desarrollado numerosos epifármacos dirigidos a corregir este fenómeno. Tal es el caso de los DNMTi, como la azatidina, que se emplean en primera línea para el tratamiento de síndromes mielodisplásicos, cuya función es disminuir la metilación (y por tanto, eliminar la acción silenciadora de esta marca epigenética) en genes supresores de tumores.[6] Pero no solo se están desarrollando epifármacos contra la hipermetilación del ADN, sino que existen otros medicamentos que regulan la actividad de las enzimas modificadoras de histonas. En esta línea, los epifármacos clásicos son los HDACi, como el vorinostat, para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T refractarias.

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS Y NEURODEGENERATIVAS

La epigenética es un proceso crucial en el desarrollo del cerebro (y de todos los órganos) desde las etapas más tempranas (ontogenia), pero también en la formación de recuerdos a largo plazo.[8,9] De hecho, la formación de recuerdos puede producir modificaciones en la cromatina,[10] que condicionan la formación de nuevas conexiones neuronales[11,12] (sinapsis), poniendo de manifiesto la estrecha relación entre estas modificaciones epigenéticas y los procesos y funciones neurológicas, y abriendo las puertas al estudio de la "neuroepigenética".[13–15]

Tal es la evidencia, que en modelos animales se ha visto que, las condiciones en las que viven los animales en etapas postnatales tempranas cambian el epigenoma en regiones concretas del cerebro, y se ha relacionado con cambios en su comportamiento, alteraciones cognitivas, estrés, y otras alteraciones de conducta.

En las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (EA) o la enfermedad de Parkinson (EP), los factores ambientales parecen jugar un papel fundamental en los casos en los que no hay un origen genético claro. De hecho, se ha visto que existe una disminución de la metilación de citosinas del ADN en genes como el de la alfa-sinucleína en el caso de EP y de la interleukina-1 en EA.[2,16,17]

Sin embargo, para verificar la presencia de modificaciones epigenéticas en las neuronas, sería necesario realizar una biopsia cerebral, un proceso altamente invasivo. Por lo tanto, a pesar de que se han propuesto numerosos biomarcardores para estas y otras enfermedades neurodegenerativas, todavía no se han aprobado para su aplicación en la práctica clínica.[4]

[g]Los genes supresores de tumores dan lugar a proteínas que contribuyen a controlar el ciclo celular. Cuando estos genes sufren mutaciones que les impiden su función se produce una desregulación del ciclo celular y las células proliferan en exceso. [h]Medicamento que se usa para el tratamiento de cáncer que introduce grupos alquilo en la molécula de ADN, impidiendo la división de células cancerosas.

ENFERMEDADES METABÓLICAS Y NUTRICIÓN

Los nutrientes pueden considerarse uno de los factores ambientales más relevantes a los que estamos expuestos, con una influencia clara en la aparición de enfermedades metabólicas, aunque también en el desarrollo de otras patologías como cáncer o enfermedades inmunitarias. Dentro de las enfermedades metabólicas, las más relevantes por su frecuencia y por estar estrechamente relacionadas con la dieta son la obesidad y la diabetes tipo 2 (DT2).

Por ejemplo, se ha observado que existe una gran correlación entre marcas epigenómicas concretas en genes que codifican proteínas implicadas en el metabolismo del azúcar, el metabolismo de los lípidos, la adipogénesis, la regulación de la ingesta o la producción de insulina, con la obesidad y la distribución del tejido adiposo.[18]

En el caso de pacientes con DT2, se ha visto en muestras de tejido adiposo, en los islotes pancreáticos, en el músculo esquelético o incluso en sangre que el perfil de metilación del ADN de distintos genes está alterado en comparación con individuos sanos.[19–23]

De hecho, algunos estudios relacionan alteraciones epigenéticas en individuos con DT2 u obesidad con el estado nutricional de sus madres durante la gestación, planteando la posibilidad de que estas modificaciones se produjeran durante la etapa intrauterina del desarrollo.[24,25]

ENFERMEDADES RARAS

Las enfermedades raras son patologías con manifestaciones muy heterogéneas y muy poco frecuentes en la población. Gracias a los avances en el estudio del epigenoma, se han podido relacionar alteraciones en la maquinaria responsable de incluir o eliminar estas modificaciones epigenéticas, como pueden ser metiltransferasas o enzimas modificadoras de histonas, con el desarrollo de estas enfermedades hereditarias. De hecho, se ha visto que muchas de estas condiciones se desencadenan durante el desarrollo temprano del individuo, cuando el control de la expresión génica mediante procesos epigenómicos es fundamental, y como resultado se producen alteraciones del desarrollo que dan lugar a neuropatías, desórdenes del desarrollo neurológico, con manifestaciones a nivel intelectual e inmunodeficiencias.

El ejemplo más claro en este campo es el Síndrome de Rett, en el que se han identificado mutaciones en el gen de una proteína de unión a citosinas metiladas (MECP-2). Cuando esta proteína funciona mal, se produce una disminución del silenciamiento de genes a nivel global, y como resultado el cerebro no se desarrolla correctamente, causando una pérdida progresiva de las habilidades motoras y del habla.[26]

Otro ejemplo de enfermedades hereditarias poco frecuentes causadas por alteraciones en procesos epigenómicos son el síndrome de Angelman y el síndrome de Prader-Willi, en las que se produce una alteración en el *imprinting* de una región del cromosoma 15. El *imprinting* o impronta genómica es un proceso biológico normal por el que se identifica en el cigoto si un cromosoma es de origen materno o paterno. Esta diferenciación es necesaria para el correcto desarrollo embrionario ya que consiste en la metilación del ADN en ciertas regiones cromosómicas para regular la expresión de algunos genes en función de si proceden del padre o de la madre. En la región en el cromosoma 15 implicada en estos síndromes, todos los genes presentan una impronta paterna excepto el gen UBE3A, cuyas marcas epigenéticas indican su origen materno. En todos los tejidos se expresan ambas copias de todos los genes, salvo en el cerebro, que sólo se expresa la copia del gen materna y la copia paterna se encuentra silenciada. Si no es posible establecer estos patrones de impronta en el gen UBE3A, se ve alterado su patrón de expresión, pudiendo dar lugar a los síndromes de Angelman y Prader-Willi y, como consecuencia, estos pacientes presentan distintos problemas físicos, mentales y conductuales.

LA EPIGENÓMICA EN LA MEDICINA DEL FUTURO

A medida que se profundice en el conocimiento de la epigenómica, se definirá de manera más precisa el contexto particular de cada individuo, determinado no sólo por factores intrínsecos (su genoma y predisposición genética), sino también por factores extrínsecos y ambientales. Por lo tanto, el futuro de la epigenómica está estrechamente ligado



al desarrollo de aproximaciones que permitan de manera precisa identificar, analizar e interpretar el epigenoma, como las técnicas de estudio del epigenoma en células únicas o las técnicas de edición epigenómica que abre las puertas a la posibilidad de incluso controlar el epigenoma de cualquier organismo,[2] contribuyendo al progreso de la Medicina Personalizada de Precisión.

ESTUDIO DEL EPIGENOMA EN CÉLULAS ÚNICAS O SINGLE CELL EPIGENOMICS

Las técnicas de estudio del epigenoma en células únicas o *single-cell epigenomics* serán herramientas fundamentales para discernir qué mecanismos y marcas epigenéticas y en qué medida contribuyen a los procesos fisiológicos, pero también a los patológicos. Este tipo de aproximaciones permiten, no sólo estudiar los procesos epigenéticos en células de manera individual, sino que permitirán detectar los cambios que se producen de manera dinámica a lo largo del tiempo. Por ejemplo, permitirán conocer los cambios epigenómicos que se producen desde que una célula normal se transforma en una célula pre-cancerosa hasta que, finalmente, se transforme en una célula maligna, abriendo las puertas a la posibilidad de erradicar las enfermedades oncológicas. Otro ejemplo de aplicación de estas tecnologías es el estudio del proceso de remodelación del epigenoma que se produce durante las primeras etapas del desarrollo embrionario. En este campo el conocimiento es limitado, debido al reducido número de células en las muestras humanas y a la elevada heterogeneidad entre células en las etapas más tempranas, por lo que estas técnicas pueden proporcionar información sin precedentes sobre los mecanismos moleculares que gobiernan los procesos de diferenciación.[27]

Este conocimiento podrá emplearse, por ejemplo, en el desarrollo de terapias celulares. Conociendo los mecanismos epigenéticos que definen el destino de las células, podrán generarse tejidos o tipos celulares concretos a partir de células madre promoviendo su diferenciación de manera precisa.

EDICIÓN EPIGENÓMICA CON CRISPR

Gracias al desarrollo de las técnicas de edición genómicas, principalmente basadas en CRISPR (para más información, ver Informe Anticipando sobre “Terapias Avanzadas: Terapia celular y Terapia génica”), es posible plantear la posibilidad de adaptar estas herramientas a la modificación del epigenoma en lo que se ha denominado ***“epiediting”***, con una gran proyección de cara al futuro.

Se están adaptando distintas aproximaciones basadas en CRISPR-Cas9 que emplean una variante desactivada de la nucleasa, denominada “dCas9”, que no introduce cortes en la secuencia del ADN, sino que se fusiona al dominio catalítico de enzimas con actividad metiltransferasa (como DNMT3 o TET1) que modifican el ADN. De esta manera, es posible dirigir el proceso de metilación a regiones concretas del genoma.[28] Por ejemplo, si un gen no se está expresando correctamente porque debería estar reprimido, pero ha perdido la señal de metilación del ADN, se puede emplear la técnica de *epiediting* para metilarlo y silenciar su expresión de manera específica. Esto abre las puertas al control total de la expresión génica, permitiendo el dominio de las enfermedades, pero también de procesos fisiológicos, como el envejecimiento.

Numerosos estudios indican que el proceso de envejecimiento está relacionado con mecanismos epigenéticos, y en concreto se ha detectado que el patrón de metilación del ADN en regiones concretas del genoma está alterado en individuos de edad avanzada.[29] Al conjunto de estas modificaciones se les denomina el “reloj epigenómico” y pueden emplearse para determinar la edad de diferentes tejidos.[30] En este sentido, el uso de las técnicas de *epiediting* podrían, en el futuro, retrasar o incluso impedir la aparición de las marcas epigenéticas características del envejecimiento y por lo tanto su progresión.





RETOS

RETOS TECNOLÓGICOS

En los últimos tiempos se ha avanzado considerablemente en el campo de la epigenómica, si bien, a pesar de lo cual, conocer todas las posibles marcas epigenómicas en los diferentes tipos de células que componen el organismo lleva asociada la necesidad de solventar retos de carácter tecnológico, algunos de los cuales se señalan a continuación.

- **La elevada variabilidad intercelular del perfil epigenético dificulta su estudio y la interpretación de la información obtenida.**[4] A diferencia del genoma, el epigenoma es diferente en cada célula por lo que, si se quiere estudiar un fenómeno que sucede en un tipo celular concreto, es necesario obtener una muestra de dichas células. Esto supone una limitación para el estudio de aquellas patologías cuyas células no están accesibles, como las enfermedades neurodegenerativas. Además, el hecho de que el epigenoma esté condicionado por los factores intrínsecos y extrínsecos de cada célula añade un grado de dificultad para su estudio, ya que el mismo tipo celular en personas distintas, aunque cuenten con la misma dotación genética (como es el caso de los gemelos idénticos), presentará un perfil epigenético distinto. Para solventar este reto, se ha propuesto el uso de algoritmos matemáticos que permitan estimar las proporciones de poblaciones celulares en la muestra; o mediante el uso de *single cell epigenomics* o las tecnologías de secuenciación de moléculas únicas (*single molecule sequencing*), con las que se evita la necesidad de amplificar el ADN mediante PCR, lo que distorsiona la cantidad real de molécula inicial, permitiendo conocer la secuencia del ADN y las modificaciones epigenómicas que puedan presentar.
- **El manejo e interpretación de los datos obtenidos por técnicas de nueva generación constituye el principal cuello de botella a la hora de generar conocimiento en el ámbito de la epigenómica**. Este hecho implica que, tanto en esta como en el resto de las ciencias ómicas, se requiera del desarrollo de nuevas aproximaciones para el análisis bioinformático de la mano de matemáticos e informáticos integrados en los equipos multidisciplinares de investigación.
- **La integración de los datos epigenómicos con los datos derivados del estudio del resto de ómicas supone un reto esencial para conocer de manera íntegra el funcionamiento del organismo**. Esta integración permitirá conocer de manera holística el funcionamiento de los organismos a nivel molecular. De hecho, gracias a los primeros esfuerzos por integrar esta información, se está contribuyendo a revelar el código epitranscriptómico[i] y su relevancia para la salud y la enfermedad.

LA TRASLACIÓN A LA CLÍNICA

A pesar de las múltiples aplicaciones que previsiblemente tendrá la epigenómica en el campo de la clínica, hoy en día, salvo excepciones, estos avances se encuentran en fase de investigación y tendrán que superar diversos retos, algunos de los cuales se detallan a continuación, para asegurar una traslación óptima y de valor.

[i]Conjunto de modificaciones postranscripcionales que sufre el ARN que pueden ser de naturaleza química sobre los nucleótidos o alteraciones de la secuencia de la molécula de ARN.

- **Diferenciar entre las modificaciones epigenómicas que suceden de manera natural durante el desarrollo de los individuos a lo largo de la vida de aquellas que son indicativas de enfermedad.** Las modificaciones epigenéticas son un proceso biológico y, de hecho, el genoma se encuentra metilado de manera constitutiva. Esto supone que, a la hora de estudiar el epigenoma en diferentes células, la caracterización de estas marcas en condiciones patológicas será fundamental para realizar diagnósticos basados no solo en síntomas si no en características moleculares facilitando intervenciones terapéuticas tempranas. Por otro lado, sería interesante conocer las modificaciones epigenéticas que se transmiten a la descendencia y que pueden condicionarla su fenotipo, afectando a generaciones futuras. Este paso resulta esencial para asegurar la traslación y aplicación de la epigenómica en la práctica clínica.
- **Es necesaria la validación clínica de los biomarcadores epigenéticos y epigenómicos.** Los estudios clínicos que permitan identificar aquellas aplicaciones diagnósticas, pronósticas y de predicción de respuesta a fármacos de estos biomarcadores, contribuirán a establecer su utilidad para los pacientes.
- **La reducida especificidad de los epifármacos supone una limitación para su traslación a la práctica clínica.** Los epifármacos suelen estar dirigidos a revertir modificaciones introducidas por enzimas, generalmente la acetilación de histonas o la metilación del ADN, pero deben estar dirigidos a las poblaciones celulares diana para no producir efectos secundarios.
- **Necesidad de capacitación y formación del personal clínico para que conozca el potencial de este tipo de biomarcadores.** La adopción de los biomarcadores epigenéticos en un entorno clínico, además de por los profesionales que desarrollan su labor en el laboratorio, está condicionada a que los profesionales clínicos deben conocer las tecnologías y metodologías para la determinación de este tipo de biomarcadores. Para ello, es fundamental concienciar del potencial diagnóstico, pronóstico y de predicción de respuesta a fármacos de estos biomarcadores y disponer de herramientas para su implementación en la rutina.
- **Las tecnologías para el estudio del epigenoma tienen un elevado coste.** Al igual que sucede en el caso de otras ciencias ómicas (que en muchos casos comparten las aproximaciones empleadas para su estudio), el elevado coste de estas tecnologías dificulta su traslación a la práctica clínica, haciéndolas poco accesibles para todos los centros.



CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

A pesar de que la epigenómica se encuentra en una etapa temprana de desarrollo, actualmente se han aprobado nuevos epifármacos y numerosos biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de patologías o para predecir la respuesta a fármacos en desarrollo. El conocimiento derivado del estudio del epigenoma nos permite comprender y, en el futuro, llegar a controlar los mecanismos de regulación de la expresión génica, facilitando un acercamiento sustancial a la Medicina Personalizada de Precisión.

- Fomentar e impulsar la investigación en el campo de las ómicas y, en concreto, en epigenómica, es una necesidad de cara a poder aprovechar todo su potencial. Si bien, por la estrecha relación entre genoma y epigenoma, las acciones impulsadas en este sentido deben ir dirigidas a ambas ramas de conocimiento.
- Promover la formación en epigenómica de diferentes perfiles profesionales implicados en el campo de la atención sanitaria, de la biomedicina y de la salud en general.
- Crear equipos multidisciplinares que contribuyan a interpretar la información obtenida con estas técnicas en colaboración con otros investigadores, como biólogos moleculares y celulares.
- Establecer una especialidad clínica en genética se plantea como una condición fundamental para la traslación a la práctica clínica del conocimiento derivado del estudio de estas ciencias y para la evolución del Sistema Sanitario español.



BIBLIOGRAFÍA

1. Crick F. Central Dogma of Molecular Biology. Nature. 1970;227(5258):561-563. doi:10.1038/227561a0
2. Montoliu L, Rada Á. Libros Blancos del CSIC: Genome & Epigenetics. Vol 3. (CSIC, ed.).; 2021.
3. National Human Genome Research Institute. Cromatina . Talking Glossary of Genetic Terms. Accedido septiembre 9, 2021. https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Cromatina
4. Berdasco M, Esteller M. Clinical epigenetics: seizing opportunities for translation. Nat Rev Genet. 2019;20(2):109-127. doi:10.1038/s41576-018-0074-2.
5. Heyn H, Méndez-González J, Esteller M. Epigenetic profiling joins personalized cancer medicine. Expert Rev Mol Diagn. 2013;13(5):473-479. doi:10.1586/erm.13.36.
6. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-Repair Gene MGMT and the Clinical Response of Gliomas to Alkylating Agents. N Engl J Med. 2000;343(19):1350-1354. doi:10.1056/nejm200011093431901.
7. Moran S, Martínez-Cardús A, Sayols S, et al. Epigenetic profiling to classify cancer of unknown primary: a multicentre, retrospective analysis. Lancet Oncol. 2016;17(10):1386-1395. doi:10.1016/S1470-2045(16)30297-2.
8. Barondes SH, Jarvik ME. The influence of actinomycin-D on brain RNA synthesis and on memory. J Neurochem. 1964;11(3):187-195. doi:10.1111/j.1471-4159.1964.tb06128.x
9. Lattal KM, Wood MA. Epigenetics and persistent memory: Implications for reconsolidation and silent extinction beyond the zero. Nat Neurosci. 2013;16(2):124-129. doi:10.1038/nn.3302.
10. Schmitt M, Matthies H. Biochemical studies on histones of the central nervous system. Incorporation of [14C]-acetate into the histones of different rat brain regions during a learning experiment. Acta Biol Med Ger. 1979;38(4):673-676.
11. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. Science (80-). 2001;294(5544):1030-1038. doi:10.1126/science.1067020.
12. Campbell RR, Wood MA. How the epigenome integrates information and reshapes the synapse. Nat Rev Neurosci. 2019;20(3):133-147. doi:10.1038/s41583-019-0121-9.
13. Del Blanco B, Medrano A, Barco Á. Neuroepigenética, en la interfase entre genoma y cerebro. Sebbm. 2015;183:21-26.
14. Hwang JY, Aromolaran KA, Zukin RS. The emerging field of epigenetics in neurodegeneration and neuroprotection. Nat Rev Neurosci. 2017;18(6):347-361. doi:10.1038/nrn.2017.46.
15. Lappalainen T, Greally JM. Associating cellular epigenetic models with human phenotypes. Nat Rev Genet. 2017;18(7):441-451. doi:10.1038/nrg.2017.32.
16. Qazi TJ, Quan Z, Mir A, Qing H. Epigenetics in Alzheimer's Disease: Perspective of DNA Methylation. Mol Neurobiol. 2018;55(2):1026-1044. doi:10.1007/s12035-016-0357-6.
17. Jakubowski JL, Labrie V. Epigenetic Biomarkers for Parkinson's Disease: From Diagnostics to Therapeutics. J Parkinsons Dis. 2017;7(1):1-12. doi:10.3233/JPD-160914.
18. Wahl S, Drong A, Lehne B, et al. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity. Nature. 2017;541(7635):81-86. doi:10.1038/nature20784.
19. Nilsson E, Jansson PA, Perfilyev A, et al. Altered DNA methylation and differential expression of genes influencing metabolism and inflammation in adipose tissue from subjects with type 2 diabetes. Diabetes. 2014;63(9):2962-2976. doi:10.2337/db13-1459.
20. Volkmar M, Dedeurwaerder S, Cunha DA, et al. DNA methylation profiling identifies epigenetic dysregulation in pancreatic islets from type 2 diabetic patients. EMBO J. 2012;31(6):1405-1426. doi:10.1038/emboj.2011.503.
21. Nitert MD, Dayeh T, Volkov P, et al. Impact of an exercise intervention on DNA methylation in skeletal muscle from first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2012;61(12):3322-3332. doi:10.2337/db11-1653.
22. Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. Cell Metab. 2019;29(5):1028-1044. doi:10.1016/j.cmet.2019.03.009.

23. Miguel-Escalada I, Bonàs-Guarch S, Cebola I, et al. Human pancreatic islet three-dimensional chromatin architecture provides insights into the genetics of type 2 diabetes. Nat Genet 2019 517. 2019;51(7):1137-1148. doi:10.1038/s41588-019-0457-0.

24. Sales VM, Ferguson-Smith AC, Patti ME. Epigenetic Mechanisms of Transmission of Metabolic Disease across Generations. Cell Metab. 2017;25(3):559-571. doi:10.1016/j.cmet.2017.02.016.

25. Akerman I, Maestro MA, De Franco E, et al. Neonatal diabetes mutations disrupt a chromatin pioneering function that activates the human insulin gene. Cell Rep. 2021;35(2). doi:10.1016/j.celrep.2021.108981.

26. Heyn H, Esteller M. DNA methylation profiling in the clinic: applications and challenges. Nat Rev Genet. 2012;13(10):679-692. doi:10.1038/nrg3270.

27. Clark SJ, Lee HJ, Smallwood SA, Kelsey G, Reik W. Single-cell epigenomics: Powerful new methods for understanding gene regulation and cell identity. Genome Biol. 2016;17(1):1-10. doi:10.1186/s13059-016-0944-x.

28. Wang KC, Chang HY. Epigenomics—Technologies and Applications. Circ Res. 2018;122(9):1191-1199. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.310998. Epigenomics.

29. Horvath S, Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. Nat Rev Genet 2018 196. 2018;19(6):371-384. doi:10.1038/s41576-018-0004-3.

30. Zhang W, Qu J, Liu GH, Belmonte JCI. The ageing epigenome and its rejuvenation. Nat Rev Mol Cell Biol. 2020;21(3):137-150. doi:10.1038/s41580-019-0204-5.



NOTAS

NOTAS





www.institutoroche.es